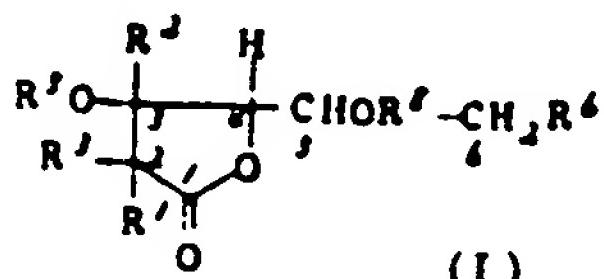


化合物が適度的量で提供されることが望ましい。

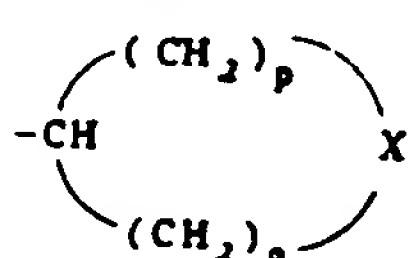
本発明は酸性成形質および酸性交換活性を示す化合物を提供する。より詳しくは、本発明は(I)式で表わされる化合物およびその製造上許容される塩を提供する。



(式中、R²およびR³は共に水素を表わすか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

R⁴はOH、NH₂またはOR⁶を表わす。

R²HおよびR³はそれぞれ(C₁-C₂₂)アルキル、-CH₂(C₂-C₂₂)アルケニル、-CH₂(C₂-C₂₂)アルキニル、-(C₁-C₂₂)アルキル-X-(C₁-C₂₂)アルキル(XはO、CO、S、NH、N(C₁-C₂₂)アルキル、SOまたはSO₂を表わす)または

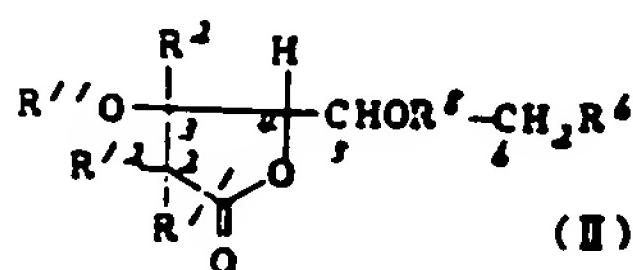


(Xは前記と同意義であり、pとqの合計は1~

エニルは前記と同意義を表わす)を表わす。但しR²HおよびR³Oの少なくとも一方はHではない。)で表わされる基を表わす。)

本発明は、更に、

(a)下記式(II)



(R¹、R²、R⁴およびR⁵は前記と同意義である。R¹はHまたはR²(前記で定義)を表わし、R¹OはOH、OR⁶(前記で定義)またはNH₂を表わす。但し、R¹がH以外の場合はR¹OはOHである。)で表わされる化合物を、式R⁶ZまたはR⁷Z(式中ZはP-トシリル、メシリルまたは硫酸ジアルキル残基などのハロゲンまたはハロゲン置換基を表わし、R⁶およびR⁷は前記と同意義である)で表わされるアルキル化剤と、アルカリ金属低級アルカノレートなどの塩基の存在下に不活性溶媒中で反応させるか、または、

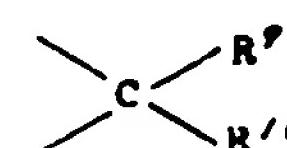
(b)R¹がH以外であり、R⁴がOR⁶を表わし、R²

11558-131978 (4)

6である)で表わされる基から選ばれた基を表わし、このR²およびR³は非環状または1個もしくは2個のC₁、Br、F、I、(C₁-C₂₂)カルボキシカルボニル、フェノキシ、OH、CF₃、(C₁-C₂₂)カルボキシ、ニトロ、-CH₂、-SO₂H、-PO₂H₂、-(C₁-C₂₂)アルキルアミノまたはフタリドから選ばれた基で置換されていてもよい。

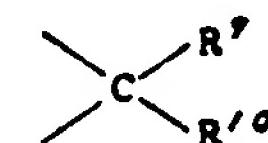
R⁴はH、P、またはOR⁶を表わす。

R²HおよびR³はそれぞれH、(C₁-C₂₂)アルキルおよびベンジルから選ばれた基を表わすか、またはR²HおよびR³が一緒になつて式



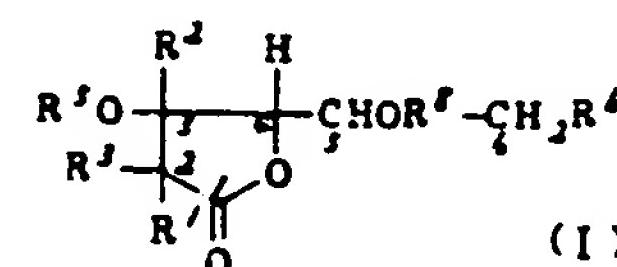
(式中、R²およびR¹Oはそれぞれ、Hを表わすか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(1個もしくは2個のハロ、ヒドロキシ、(C₁-C₂₂)アルコキシ、ニトロ、CF₃および(C₁-C₂₂)アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されていてもよい(C₁-C₂₂)アルキル基を表わすか、または、置換されていてもよいフェニル(置換フ

およびR³が一緒になつて式



(式中、R²およびR¹Oは前記と同意義である)で表わされる基を表わす(II)式の化合物を酸加水分解して(I)式で表わされる化合物(但しR²およびR³は水素を表わす)を製造する方法も提供する。

本発明の別の側面は、医薬として用いる(I)式の化合物およびその製造上許容し得る塩を提供することである。

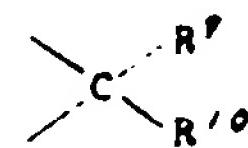


(式中、R²およびR³は共に水素を表わすか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

R⁴はOH、NH₂またはOR⁶を表わす。

R²HおよびR³はそれぞれ(C₁-C₂₂)アルキル、-CH₂(C₂-C₂₂)アルケニル、-(CHR¹³)_n-Y-R¹⁴(nは0から12、YはO、Sまたは単結合を表わす。R¹³はHまたは(C₁-C₂₂)アルキルおよ

およびベンゾキラル選ばれた基を表わすか。またはR⁷およびR⁸が一體になって式

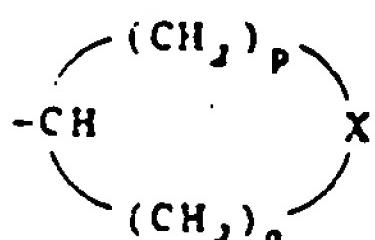


(式中、R⁷およびR⁸はそれぞれ、Hを表わすか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(1個もしくは2個のハロ、ヒドロキシ、(C₁-C₃)アルコキシ、ニトロ、CF₃Hおよび(C₁-C₃)アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されてもよい(C₁-C₃)アルキル基を表わすか、または、置換されてもよいフェニル(置換フェニルは前記と同様を表わす)を表わす、但しR⁷およびR⁸の少なくとも一方はHではない)で表わされる基を表わす。)

本発明はまた、活性成分として(I)式の化合物およびその製造上許容し得る塩を、ノン以上の製薬上許容し得る賦形剤と共に含有する医薬組成物により、具体化される。

(以下余白)

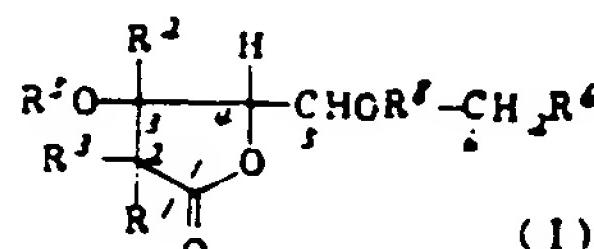
R'⁶は(C₁-C₃)シクロアルキル、(C₁-C₃)シクロアルケニル、(C₁-C₃)ビシクロアルキル、(C₁-C₃)ビシクロアルケニルまたはアリールを表わす)、-CH₂(C₁-C₃)アルキニル、-(C₁-C₃)アルキル-X-(C₁-C₃)アルキル(XはO、CO、S、NH、N(C₁-C₃)アルキル、SOまたはSO₂を表わす)または



(Xは前記と同様であり、pとqの合計は1～6である)で表わされる基から選ばれた基を表わし、このR⁶およびR⁷は非置換かまたは1個もしくは2個のCl、Br、F、I、(C₁-C₃)アルコキシカルボニル、エノキシ、OH、CF₃、(C₁-C₃)アルコキシ、ニトロ、-CN、-SO₂H、-PO₃H₂、シ(C₁-C₃)アルキルアミノまたはフタルイミドから選ばれた基で置換されていてもよい。

R⁶はH、F、またはOR⁷を表わす。

R⁷およびR⁸はそれぞれH、(C₁-C₃)アルキル

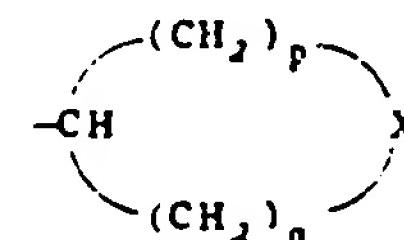


(式中、R²およびR³は共に水素を表わすか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

R³はOH、NH₂またはOR⁶を表わす。

R⁴およびR⁵はそれぞれ(C₁-C₃)アルキル、-CH₂(C₁-C₃)アルケニル、-(CHR'³)_m-Y-R'⁴(mは0から1/2、YはO、Sまたは單結合を表わす。R'³はHまたは(C₁-C₃)アルキルおよびR'⁴は(C₁-C₃)シクロアルキル、(C₁-C₃)シクロアルケニル、(C₁-C₃)ビシクロアルキル、(C₁-C₃)ビシクロアルケニルまたはアリールを表わす)、-CH₂(C₁-C₃)アルキニル、-(C₁-C₃)アルキル-X-(C₁-C₃)アルキル(XはO、CO、S、NH、N(C₁-C₃)アルキル、SOまたはSO₂を表わす)または

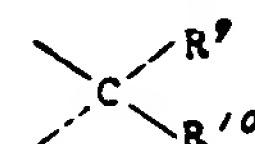
(以下余白)



(Xは前記と同様であり、pとqの合計は1～6である)で表わされる基から選ばれた基を表わし、このR⁶およびR⁷は非置換かまたは1個もしくは2個のCl、Br、F、I、(C₁-C₃)アルコキシカルボニル、エノキシ、OH、CF₃、(C₁-C₃)アルコキシ、ニトロ、-CN、-SO₂H、-PO₃H₂、シ(C₁-C₃)アルキルアミノまたはフタルイミドから選ばれた基で置換されていてもよい。

R⁶はH、F、またはOR⁷を表わす。

R⁷およびR⁸はそれぞれH、(C₁-C₃)アルキルおよびベンジルから選ばれた基を表わすか、またはR⁷およびR⁸が一體になって式



(式中、R⁷およびR⁸はそれぞれ、Hを表わすか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(1個もしくは2個のハロ、ヒドロキシ、(C₁-C₃)アルコキ

レ、ニトロ、CP₁および(C₁-C₂)アヘンルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されてもよい(C₁-C₂)アレチル基を表わすかまたは、置換されてもよいフェニル(置換フェニルは前記と同意義を表わす)を表わす。但しR'およびR'⁰の少なくとも一方はHではない。)で表わされる基を表わす。)

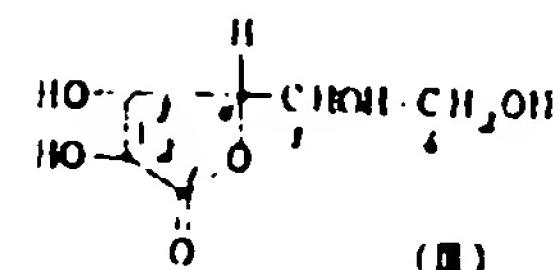
(I)式において、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成しR⁴がOHである化合物は、アスコルビン酸またはイソアスコルビン酸のエーテル類を表わす。R'1とR²が共に水素でありR⁴がOHである化合物は、ジヒドロアスコルビン酸またはジヒドロイソアスコルビン酸のエーテル類を表わす。2位と3位の炭素の間に二重結合を形成し、R⁴がNH₂、R⁴がOHを表わす化合物はスコルバミン酸(scorbic acid)のエーテル類を表わす。2位と3位の炭素の間に二重結合を形成し、R⁴がHまたはFを表わす化合物は、デオキシアスコルビン酸のエーテル類を表わす。

アスコルビン酸およびイソアスコルビン酸は

称され、L-グロフラノーズの誘導体である。同様に、D-アスコルビン酸はD-グロフラノーズの誘導体である。イノアスコルビン酸はグルコフラノーズの誘導体である。上記(I)式の4つの化合物は、体系的に2-オキソ-3-(1,2-ジヒドロキシ-5-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2,5-ジヒドロフランの誘導体として命名できる。即ち、L-アスコルビン酸ならば、C₆(R)C₃(S)-2-オキソ-3-(1,2-ジヒドロキシ-5-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2,5-ジヒドロフランとなる。しかし、ヘキサクロン酸を用いた商名などで以後図式の化合物を称することにする。

(以下余白)

11255-131978 (6)
(II)式で表わすことができる。



(II)式において、4位と5位の炭素は不齊炭素であるので、(II)式は3-ケトヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)の4つの立体異性体を表わす。この4つの立体異性体の絶対的立体化學配置は、それに対する名称は以下の通りである。

C₆(R)C₃(S)-3-ケトヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：L-アスコルビン酸

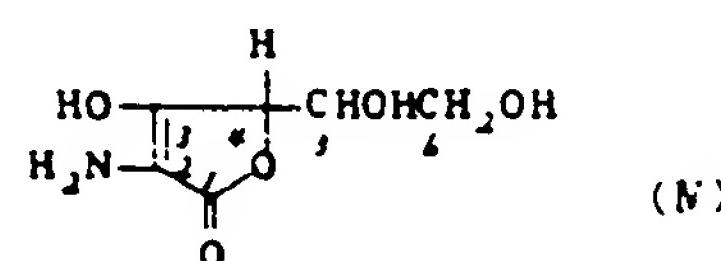
C₆(R)C₃(R)-3-ケトヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：D-イソアスコルビン酸

C₆(S)C₃(R)-3-ケトヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：D-アスコルビン酸

C₆(S)C₃(S)-3-ケトヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：L-イソアスコルビン酸

L-アスコルビン酸(ビタミンC)は3-オキソ-L-グロフラノラクトン(エノール型)とも

スコルバミン酸およびイソスコルバミン酸は(N)式で表わされる。



(N)式の化合物は、体系的に2-オキソ-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2,5-ジヒドロフランと称される。しかし、(II)式の化合物の一般名と同じように、上記の化合物は、3-ケト-2-アミノヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)の異性体として称することにする。上記の分子中においても同様に4位と5位の2つの不齊炭素が存在するので、上記式により4つの立体異性体が表現され、その絶対的配置は以下の通りである。

C₆(R)C₃(S)-3-ケト-2-アミノヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：L-スコルバミン酸

C₆(R)C₃(R)-3-ケト-2-アミノヘキサク

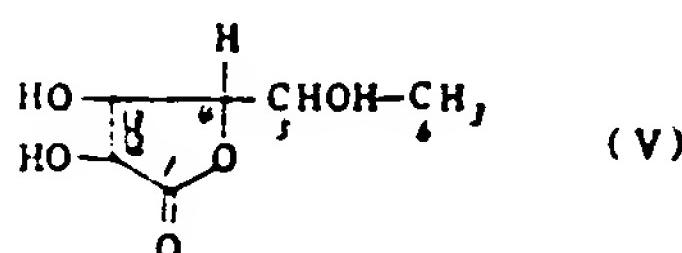
ロジ酸ラクトン(エノール型) : D-イソスコルバミン酸

$C_6(S)C_6(R)-3\text{-ケト}-2\text{-アミノヘキサウロジ酸ラクトン(エノール型)}$: D-スコルバミン酸

$C_6(S)C_6(S)-3\text{-ケト}-2\text{-アミノヘキサウロジ酸ラクトン(エノール型)}$: L-イソスコルバミン酸

本明細書中で“アスコルビン酸”および“スコルバミン酸”という用語を用いた場合は、ある過剰的配置を特に明記しない限り、4つの立体異性体全てを包含する。

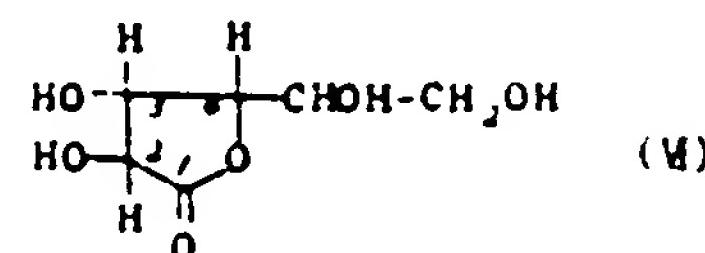
6-デオキシアスコルビン酸は次の(V)式で表わすことができる。



アスコルビン酸と同様に、4位と5位の不斉中心により4つの立体異性体が存在する。(V)式の

化合物は6-ケト-6-デオキシカルボン酸と称する。または、3-ケト-6-デオキシヘキサウロジ酸ラクトン(エノール型)と称する。

シヒドロアスコルビン酸およびシヒドロイノアスコルビン酸は次の(VI)式で表わすことができる。



体系的に、上記の化合物は、2,3-ジヒドロキン-5-(1-ヒドロキシエチル)テトラヒドロフラン酸として命名される。式からも分るように、シヒドロアスコルビン酸には4つの不斉中心が存在する(即ち、2位、3位、4位および5位の炭素)。従つて、本発明の範囲内にある脈管形成阻害物質として活性な、上式(VI)で表わされる2^o(=16)の立体異性体ならびにそのエーテル類、アセタール類およびケタール類が存在する。

R'が-OR⁷を表わしR'2とR'3が一緒になつて式



で表わされる基を表わす場合に用られる構造は、R'2およびR'3が共にHでないときはケタールICとなり、R'2またはR'3がHの時はアセタールになる。例えば、R'2がメチルでR'3がエチルの場合に得られる構造は、5位と6位にある側鎖ヒドロキシと形成したメチルエチルケトンのケタールになる。

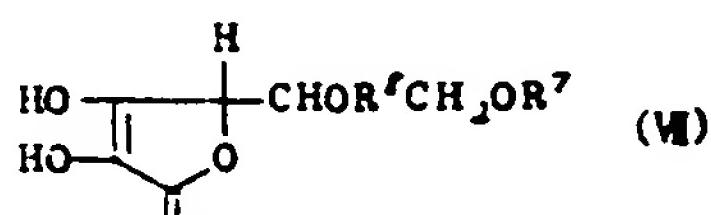
上式におけるR⁶、R³、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹およびR¹²は、以下の非環式および環式脂肪族アルカルにより具体化される。エチル、n-ブロピル、イソブロピル、sec-ブチル、ローブチル、イソブチル、イソアミル、n-アミル、ロ-アミル、2-ベンチル、3-ベンチル、3-メチル-2-ブチル、2-ヘキシル、n-ヘキシル、3-ヘキシル、4-メチル-n-ベンチル、3-メチル-n-ベンチル、3-メチル-2-ベンチル、トキベンチル、2,3-ジメチル-n-ブチル、2,3-ジメチル-n-ベンチル、1-メチル-4-トリメチル-

1-ペンチル、2,2,4-トリメチル-1-ペンチル、2,4,4-トリメチル-2-ペンチル、イノオクチル、イソヘプチル、n-ヘプチル、2-ヘプチル、3-ヘプチル、4-ヘプチル、2-オクチル、3-オクチル、4-オクチル、2-メチル-2-ブチニル、2-メチル-3-ブロペニル、アリル、メタリル、クロチル、シクロブチル、シクロコプロビル、シクロベンチル、シクロヘキシル、3-メチルシクロベンチル、3-エチルシクロヘキシル、シクロヘプチル、4-メチルシクロヘキチル、2-メチルシクロヘプチル、シクロオクチル、1-シクロヘキセニル、2-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニル、2-シクロベンテニル、4-メチル-2-シクロヘブチニル、シクロオクテニル、2-ブロモエチル-2-ヨードエチル、ベンジル、n-クロロベンジル、m-ブロモベンジル、2,4-ジクロロベンジル、p-ニトロベンジル、2-ヨードベンジル、2-フルオロベンジル、1-メチル-4-トリメチル-

ルキロメタルベンジル、2-メチル-2-エチルベンジル、ローエトキシベンジル、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニルメチル、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニルメチル、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニルエチル、ビシクロ[3.3.0]オクタニル、ビシクロ[2.4.0]オクタニル、ビシクロ[3.3.0]オクタニルエチル、ビシクロ[3.3.1]ノニル、ビシクロ[3.3.1]ノニルメチル、ビシクロ[3.3.1]ノネニル、ビシクロ[3.3.1]ノネニルメチル、ビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、ビシクロ[3.3.1]ヘプタニルプロピル、ビシクロ[3.1.1]ヘプテニル、ビシクロ[3.1.1]ヘプテニルメチル、ビシクロ[4.2.0]オクタニル、ビシクロ[4.2.0]オクテニル、ビシクロ[4.2.0]オクテニルメチル、3-メチルビシクロ[4.2.0]オクタニル、ビシクロ[4.3.1]シクロドデシル、ビシクロ[4.3.1]シクロデシルメチル、ビシクロ[5.3.0]シクロドデセニル、5-メチルビシクロ[5.3.0]シクロドデセニル、ビシクロ[3.2.0]ヘプタニル、ビシクロ[3.2.0]ヘプタニルエチル、ビシクロ[3.2.0]

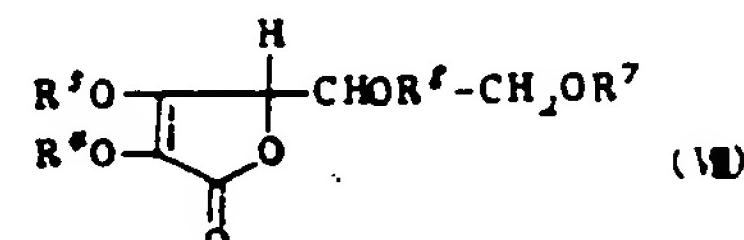
11-658-131978 (8)

2位と3位の炭素の間に二重結合を形成し R' が
 $-OR''$ を表わす(I)式の化合物は、(II)式

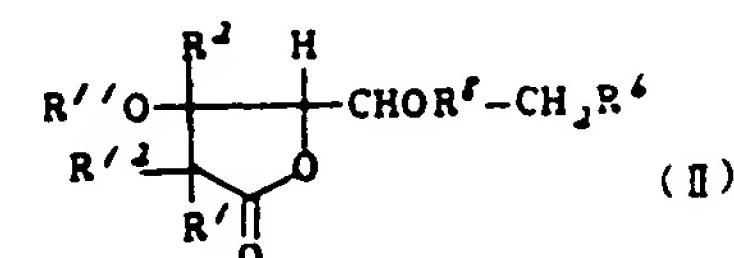


[式中、R⁷およびR⁸は前記と同意義である。]で表わされるアスコルビン酸もしくはイソアスルビン酸またはそのケタールもしくはアセターニ、ノモルか2モルのアルカリ金属低級アルカレートなどの塩基および式R⁶ZまたはR⁷Zで表されるアルキル化剤 [R⁶およびR⁷は前記と同意義であり、Zはハロゲン(Cl,I,Br)などの脱離(求核性置換し得る基)またはハロゲン種脱離(例えばp-トルシル(スルホン酸p-トルエンまたはメシル(スルホン酸メタン))である。を反応させることにより製造し得る。硫酸ジアルキル(R₂SO₄)も用い得る。塩基とアルキル化剤と共にノモル用いた場合は、上記の反応により3位にエーテル基を形成する。2位と3位に同じエーテル基を有するシエーテル体を製造したい場合は、塩基とアルキル化剤と共に2モル用いる。

られるシェーテル体は下記(4)式で表わされる。



[式中， R^4 ， R^5 ， R^7 ， R^8 は前記と同意義である。
但し， R^6 と R^9 は同じ基を表わす。]
 R^6 と R^9 が違う基であるジエーテル体を製造したい
場合は，例えば R^9 がエチルのときは，(1)式



[式中、 R' 、 R^2 、 R^4 および R'' は前記と同意義であり、 R''' はエチル、 R'''^2 は $-OH$ を表わす。] で表わされるモノエーテル体を、 $R''Z$ (R'' および Z は前記と同意義を表わすが、但し、 R'' はエチルではない) で表わされるアルキル化剤と 1 モルの塩基とに反応させる。たとえアルキル化剤を 1 モルだけ用いて 3 位だけのエーテル体を製造しよう

としても、2位と3位のヒドロキル基とアルキル化剤との相対的反応性により、ある程度の反応が2位で起こる。かくして形成したモノおよびジエーテル体の混合物は、クロマトグラフィーにより容易に分離し得る。R'およびR'が共に水素である場合、R'またはR'のどちらか一方が部分的にアルキル化されて、例えば、3位と5位にエーテル基を有するジエーテル体を形成することも起こり得るが、このようなジエーテル体もクロマトグラフィーで分離できる。

上記の反応は、DMSO（ジメチルスルホキシド）、DMP（N,N-ジメチルホルトアミド）、アセトニトリル、ニトロメタン、ジエチルスルホキシドなどの不活性共通溶媒中で行なう。反応は0°C～80°Cの範囲内の都合の良い温度で行ない得るが、通常は常温で行なう。好ましい塩基はナトリウムメトキシドである。

ある特定の条件下では、特に5位または6位のヒドロキシとの総合反応が起こる場合は、L-アスコルビン酸エーテルをスコルビン酸のよりアセトニド（(VI)式におい

"昭55-131978 (日)
てR'およびR'が一同になつて、ノンカルボキシル基を形成している）をアルカリ化し、酸（硫酸、HClなど）で処理してケタール基を除去することにより特に純粋な形で開裂し得る。この方法により2位および/または3位のエーテル基に影響を与えることなくケタール基を選択的に加水分解できる。

出発物質である(VI)式で表わされるとケタール基およびアセトニルは、シリカゲンまたは他の不活性無水共通溶媒中で過剰のルイス酸（例えば塩化亜鉛など）の存在下で反応させるなどの方法により製造する。

スコルビン酸のエーテル、ケタールおよびアセトニルはアスコルビン酸やイソアスコルビン酸のエーテルなどと同じ方法で製造するが、頭上の2位の炭素にはアミン官能基が付加しているので3位でしかエーテルが形成されることは自明である。

R'およびR'が共に水素である(I)式の化合物は、アスコルビン酸およびイソアスコルビン酸に関し

て上記で示した方法を用いてジハイドロアスコルビン酸から直接製造する。

以下に実施例を示して本発明を更に例示する。

実施例1

3-O-ローブチル-L-アスコルビン酸(化合物1)

L-アスコルビン酸(33g)、ナトリウムメトキシド(102g)、ヨウ化ローブチル(345g)およびDMSO(250ml)から成る組成で反応液を調製し、常温で攪拌して、薄層クロマトグラフィーで反応の経過を追跡した。24時間後、反応液を酢酸エチル(500ml)に加えた。上記の反応で生成する3-O-ローブチル-L-アスコルビン酸が沈澱するのでこれを沪取し、沪液にトルエン(300ml)を加えると、更に沈澱が生成した。得られた沈澱を合し、メタノール(500ml)に溶解した。(重量=約20g)採取した黄色結晶をメタノール(500ml)に溶解し、シリカゲル(45g)を加えて、溶液を真空下に蒸発乾固した。

クロマトグラムのカラムは以下の方法で調製した。シリカ60(100g)をヘキサン(500ml)と混和して、3～5mmの厚さの海砂を乗せたグラススツール栓を有するガラスのクロマトグラムカラムに窒素雰囲気中で充填した。シリカゲルを約20分間を要して緻密に充填し、更に2～4mm厚さの海砂を乗せた。どちらの場合も海砂を平らにすることが必要であった。次に、シリカ-沈澱乾燥混合物をヘキサンと混和し、この混液をカラムの最上部に注意深く加えた。次に、ヘキサンに混和したシリカ(約5g)を加えた。2つの新しいシリカ層が緻密に結まるまで、カラムを再び窒素雰囲気中に15～20分間放置した。最後に、層状の砂(3～6mm厚さ)を加えた。

クロマトグラムは以下の様にして展開した。酢酸エチルとトルエンの1:1混液(8ml)をカラムに通じたが、所望のL-アスコルビン酸エーテルは殆んど溶出されなかつた。次に、酢酸エチルとトルエンの3:1混液(4ml)を溶離液としてカラムに通じると、所望のエーテルの殆んどが溶

出した。培養を廃棄すると、3-O-α-ブチル-L-アスコルビン酸が得られた。その分析値は以下の如くである。

計算値: C, 51.72; H, 6.94

実測値: C, 51.45; H, 6.72

マス・スペクトル・ピーク: 232 (分子イオン), 172, 145, 100, 85, 71, 57, 41, 29

上記の方法で製造される他の化合物としては以下のものが挙げられる。

3-O-(2,6-ジクロロベンジル)-L-アスコルビン酸(化合物2)

計算値: C, 46.59; H, 3.61; C8, 21.16

実測値: C, 46.34; H, 3.53; C8, 20.88

マス・スペクトル・ピーク: 428 (分子イオン), 192

3-O-アリル-L-アスコルビン酸(化合物3)

マス・スペクトル・ピーク: 216 (分子イオン), 156, 58, 40

2,3-ジ-(O-アリル)-L-アスコルビン

計算値: C, 54.93; H, 4.61; F, 6.68

実測値: C, 55.07; H, 4.42; F, 6.49

マス・スペクトル: 284 (分子イオン)

3-O-(10-カルボキシローネデシル)-L-アスコルビン酸(化合物8)

計算値: C, 56.66; H, 7.83

実測値: C, 56.93; H, 7.55

マス・スペクトル・ピーク: 361 (分子イオン), 58

3-O-n-ペントадешил-L-アスコルビン酸(化合物9)

収量= L-アスコルビン酸 / 5.29から 3.69

2,3-ジ-(O-ロ-ペントадешил)-L-アスコルビン酸(化合物10) [モノエーテル体と同じ反応液から単離]

計算値: C, 72.49; H, 11.48

実測値: C, 72.64; H, 11.28

収量: 1.269

3-O-(2-プロセトキシエチル)-L-アスコルビン酸(化合物11)

酸(化合物4)

計算値: C, 56.53; H, 6.29

実測値: C, 56.12; H, 5.93

マス・スペクトル・ピーク: 256 (分子イオン), 216, 174, 58, 40

3-O-α-ドデシル-L-アスコルビン酸(化合物5)

収量=L-アスコルビン酸 3.30から 5.71839

マス・スペクトル・ピーク: 344 (分子イオン), 284, 177, 145, 116, 100, 85, 71, 61, 57, 43, 29

3-O-(3-プロモベンジル)-L-アスコルビン酸(化合物6)

収量=L-アスコルビン酸 1.7.69から 5.39869

計算値: C, 45.24; H, 3.80; Br, 23.15

実測値: C, 45.45; H, 3.57; Br, 22.94

pKa = 10.50

3-O-(3-フルオロベンジル)-L-アスコルビン酸(化合物7)

収量=L-アスコルビン酸 2.339から 4.1949

計算値: C, 36.72; H, 4.62; Br, 24.43

実測値: C, 36.46; H, 4.92; Br, 24.23

マス・スペクトル・ピーク: 328, 326, 382, 58

3-O-(3-フェノキシプロピル)-L-アスコルビン酸(化合物12)

計算値: C, 58.06; H, 5.85

実測値: C, 58.17; H, 5.59

マス・スペクトル・ピーク: 310 (分子イオン)

3-O-(2-フタルイミドエチル)-L-アスコルビン酸(化合物13)

マス・スペクトル・ピーク: 349 (分子イオン), 193, 174, 161, 148, 130, 102, 76, 44, 28

3-O-(n-ヘキサデシル)-L-アスコルビン酸(化合物14)

計算値: C, 65.97; H, 1.007; O, 2.397

実測値: C, 66.24; H, 9.84; O, 2.407

確定: pKa = 11.10

赤外線スペクトル: ν 1750, 1695, 1680cm⁻¹

2,3-ジ-(O-n-ヘキサデシル)-L-アスコルビン酸(化合物15)

アスコルビン酸(化合物13)

計算値: C.7303; H.1161; O.1336

実測値: C.7292; H.1188; O.1307

赤外線スペクトル: ν 1740, 1680cm⁻¹

構造: 構造である基質し

3-O-ローヘクタデシル-L-アスコルビン酸(化合物16)

計算値: C.6663; H.1021

実測値: C.6637; H.993

赤外線スペクトル: ν 1760, 1710, 1695cm⁻¹

マス・スペクトル・ピーク: 414(分子イオン), 354, 177, 116, 97

3-O-ローオクタデシル-L-アスコルビン酸(化合物17)

計算値: C.6726; H.1035

実測値: C.6742; H.1037

赤外線スペクトル: ν 1757, 1705, 1690cm⁻¹

マス・スペクトル・ピーク: 428(分子イオン), 1297, 98, 63

2,3-ジ-ローオクタデシル-L-アスコルビン酸(化合物18)

マス・スペクトル・ピーク: 300(分子イオン), 240, 147, 125, 89

3-O-(4-クロロベンジル)-L-アスコルビン酸(化合物22)

計算値: C.5193; H.436; C8.1179

実測値: C.5171; H.421; C8.1186

赤外線スペクトル: ν 1755, 1695cm⁻¹

¹³C NMR: δ 17036, 15009, 13562, 13282, 12953, 12942, 11973, 7463, 7106, 6858, 6182

3-O-(3-トリフルオロメチルベンジル)-L-アスコルビン酸(化合物23)

計算値: C.5031; H.392; F.1705

実測値: C.5059; H.340; F.1700

赤外線スペクトル: ν 1755, 1695cm⁻¹

マス・スペクトル・ピーク: 334(分子イオン), 295, 274, 228, 159

¹³C NMR: δ 17032, 14994, 11985, 7466, 7114, 6862, 6181

3-O-(3-メチルベンジル)-L-アスコ

ルビン酸(化合物24)

計算値: C.6000; H.575

実測値: C.6021; H.582

赤外線スペクトル: ν 1740, 1685, 1675cm⁻¹

3-O-(3-クロロベンジル)-L-アスコルビン酸(化合物25)

計算値: C.5193; H.436; C8.1179

実測値: C.5177; H.410; C8.1209

赤外線スペクトル: ν 1740, 1690, 1680cm⁻¹

3-O-(2,3-ジメチルベンジル)-L-アスコルビン酸(化合物26)

計算値: C.6122; H.617

実測値: C.6102; H.622

赤外線スペクトル: ν 1755, 1695cm⁻¹

マス・スペクトル・ピーク: 280(分子イオン), 262, 186, 162, 134, 105, 91

3-O-(2,5-ジメチルベンジル)-L-アスコルビン酸(化合物27)

計算値: C.6102; H.622

赤外線スペクトル: ν 1755, 1695cm⁻¹

マス・スペクトル・ピーク: 294(分子イオン), 176, 158, 147, 131, 119, 91

3-O-D-オクタデシル-D-アスコルビン酸(化合物28)

計算値: C.673; H.104

実測値: C.671; H.104

赤外線スペクトル: ν 1700, 1755, 2840, 2905cm⁻¹

マス・スペクトル: 428(分子イオン)

測定: $pK_a = 11.00$

3-O-ヨーカクタデシル-レーアスコルビン酸

(化合物27)

計算値: C, 673; H, 104

実測値: C, 668; H, 93

測定: $pK_a = 11.60$

マス・スペクトル: 428 (分子イオン)

赤外線スペクトル: ν 1695, 1755, 2840, 2905 cm^{-1}

3-O-(2-メチルベンジル)-レーアスコルビン酸(化合物28)

計算値: C, 6000; H, 58; O, 342

実測値: C, 599; H, 55; O, 341

測定: $pK_a = 10.78$

マス・スペクトル: $M^+ = 280$

赤外線スペクトル: ν 1685, 1750, 3370 cm^{-1}

2-O-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-O-ヨーオクタデシル-レーアスコルビン酸・塩酸塩(化合物29)

計算値: C, 633; H, 1026; N, 255;

11編58-131978 (12)

C 1.644

実測値: C, 631; H, 1013; N, 269;

C 1.666

赤外線スペクトル: ν 1762, 1675 cm^{-1}

測定: $pK_a = 8.0$

マス・スペクトル・ピーク: 513, 482, 415, 344, 260, 201, 160

3-O-(2-クロロベンジル)-レーアスコルビン酸(化合物30)

赤外線スペクトル: ν 1690, 1760 cm^{-1}

マス・スペクトル: 300 (主たるピーク)

実施例2

3-O-ローブチル-56-O-ベンシリデン-レーアスコルビン酸(化合物31)

実施例1の方法に従つて、DMSO (150 μl)、56-O-ベンシリデン-レーアスコルビン酸(化合物33) (159), ナトリウムメトキシド (324 μl) 及びヨウ化ローブチル (105) で反応液を調製した。これを常温で約72時間攪拌して、反応が実質的に完了していることをTLC

で確かめた。反応液を酢酸エチル (600 μl) で抽出し、酢酸エチル抽出液を塩化ナトリウム飽和水溶液 (300 μl) で抽出した。酢酸エチル抽出液を乾燥し、本炭で脱色し、沪過して、沪液から溶媒を真空除去すると、約15%の残渣を得た。シリカのプレパラティブTLCは3つの帯を示した (メタノール/トルエン/酢酸エチル (1:2:2) 溶媒系使用)。所望のローブチルエーテルを含む帯をプレパラティブ・プレートからかき取り同じ溶媒系で抽出し、酢酸エチル/トルエン (1:2) 溶媒系を用いて再度クロマトグラフィーにおいて、3-O-ローブチル-56-O-ベンシリデン-レーアスコルビン酸を得た。最終収量: 554 g.

マス・スペクトル・ピーク: 320 (分子イオン), 247, 223, 179, 149, 107, 91, 77, 56, 52, 43, 29, 15

上記の方法により更に次の化合物が得られる。

3-(2-メトキシエチル)-56-O-ベンシリデン-レーアスコルビン酸(ルルムラ)

計算値: C, 5962; H, 563

実測値: C, 5933; H, 549

マス・スペクトル・ピーク: 149, 91, 77, 59, 44, 30. (弱いピーク) 322 (M^+), 281, 247, 223, 174, 15

実施例3

3-O-ローブチル-レーアスコルビン酸(化合物1)の別途合成法

実施例2で合成した3-O-ローブチル-56-O-ベンシリデン-レーアスコルビン酸 (約0.59) を冰酢酸 (200 μl) に溶解し、水 (5 μl) を加えて常温で攪拌した。約1.5時間後に出発物質のおよそ50~60%が残つていうことがTLCにより分つた。そこで、反応液を常温で更に48時間攪拌すると、ベンシリデン誘導体から3-O-ローブチル-レーアスコルビン酸への変換が実質的に完了していることがTLCにより分つた。生成物を溶媒剝としてメタノール/トルエン/酢酸エチル (1:2:1) を用いたプレパラティブ

分析およびその他の物理化学的測定法により、実験例1の生成物が純粋な形で得られたことが分った。

実験例4

5.6-0-ベンジリデン-レーアスコルビン酸(化合物33)

アスコルビン酸(89.2g)をp-ジオキサン(400ml)中でスラリー化し、塩化亜鉛(200g)をゆっくり加え、得られた混合液を1時間攪拌した。次に、ベンズアルデヒド(100ml, 104%)を加えて、常温で約2.4時間攪拌し、酢酸エチル(500ml)で抽出した。酢酸エチル抽出液を塩化ナトリウム飽和水溶液で3回に分けて抽出した。酢酸エチル溶液を乾燥し、活性化した木炭で処理し、セルロースで沪過した。沪液を濃縮すると、5.6-0-ベンジリデン-レーアスコルビン酸が結晶化した。

計算値: C, 59.09; H, 4.58

実測値: C, 59.19; H, 4.34

収量 = 18.3g

上記の方法で調製される他のアセタール類とし

11月658-131978 (13)

ては次の様なものが挙げられる。

5.6-0-(2-フェニルエチリデン)-レーアスコルビン酸(化合物34)

計算値: C, 60.4; H, 5.1

実測値: C, 60.3; H, 5.2

赤外線スペクトル: ν 3258, 1735, 1664cm⁻¹

マス・スペクトル: M⁺ = 278

5.6-0-ウンダシリデン-レーアスコルビン酸(化合物35)

赤外線スペクトル: ν 1665, 1750, 2840, 2920cm⁻¹

滴定: pK_a = 6.48

マス・スペクトル: M⁺ = 327

実験例5

5.6-0-(1-メチルエチリデン)-レーアスコルビン酸(化合物36)

レーアスコルビン酸(88g)ジイキサン(400ml), 塩化亜鉛(200g)およびアセトン(500ml)で反応液を調製し、常温で1晩攪拌して、トルエン-メタノール(1:1)溶液を

溶離剤として用いてシリカ60カラムで洗浄した。洗浄物(600ml)を採取し、溶媒を真空除去した。アセトンを加え、固形生成物を沪取した。この結晶をトルエンで洗浄して、5.6-0-(1-メチルエチリデン)-レーアスコルビン酸を回収した。収量: 35.6g。この化合物の物理的性状は以下の如くであつた。

赤外線スペクトル: ν 1670, 1760, 3000, 3250cm⁻¹

滴定: pK_a = 6.10

マス・スペクトル・ピーク: 216(M⁺), 201

上記の方法に従つて、以下のケタールが調製される。

5.6-0-(1-クロロメチルエチリデン)-レーアスコルビン酸(化合物37)

計算値: C, 43.1; H, 4.4; O, 38.3; Cl, 14.2

実測値: C, 43.4; H, 4.5; O, 38.2; Cl, 13.9

滴定: pK_a = 6.10

マス・スペクトル・ピーク: 250(M⁺), 201

赤外線スペクトル: ν 1670, 1770, 3000

3300cm⁻¹

5.6-0-(1-ベンジル-2-フェニルエチリデン)-レーアスコルビン酸(化合物38)

計算値: C, 68.5; H, 5.4

実測値: C, 68.2; H, 5.6

赤外線スペクトル: ν 1660, 1740cm⁻¹

滴定: pK_a = 6.55

マス・スペクトル・ピーク: 369, 354, 277

(以下余白)

114658-131978 (14)

マス・スペクトル・ピーク：468, 453

上記の方法で精製し得る他のケターカ酸として
は次のようなものが挙げられる。

3-0-(2S-ジメトキシフェナシル)-5-

6-0-(1-メチルエチリデン)-レ-アスコルビン酸(化合物40)

測定：pKa = 10.39

赤外線スペクトル： ν 1700, 1750, 3340 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク：394, 379

3-0-(2-フタルイミドエチル)-5-0-(1-メチルエチリデン)-レ-アスコルビン酸(化合物41)

測定：pKa = 10.32

マス・スペクトル・ピーク：389, 374

赤外線スペクトル： ν 1710, 1780, 3220 cm^{-1}

3-0-(エトキシカルボニルメチル)-5-0-(1-メチルエチリデン)-レ-アスコルビン酸(化合物42)

赤外線スペクトル： ν 1700, 1760, 3000,

3340 cm^{-1}

実験例6

3-0-0-オクタデシル-5-6-0-(1-

ノチルエチリデン)-レ-アスコルビン酸(化合物43)の調製

5-6-0-(1-メチルエチリデン)-レ-アスコルビン酸(20g), ナトリウムメチレート(5g), 奧化Mn-オクタデシル(309g)およびDMSO(400ml)で調製した反応液を常温で約5日間攪拌した。水および酢酸エチルを加え、酢酸エチル層を分取して、その層に含まれる所望の3-0-0-オクタデシルエーテルを実験例1の方法で精製した。クロマトグラフィー後、精製した3-0-0-オクタデシル-5-6-0-(1-メチルエチリデン)-レ-アスコルビン酸(約1.52g)を得た。

計算値：C, 69.2; H, 10.3

実測値：C, 69.2; H, 10.6

赤外線スペクトル： ν 1705, 1760, 2870, 2930 cm^{-1}

測定：pKa = 11.4

測定：pKa = 9.80

マス・スペクトル・ピーク：302, 287

3-0-(2-エトキシエチル)-5-6-0-(1-メチルエチリデン)-レ-アスコルビン酸(化合物43)

測定：pKa = 10.31

マス・スペクトル・ピーク：288, 273

赤外線スペクトル： ν 1695, 1765, 2990 cm^{-1}

3-0-(2-ブロモエトキシエチル)-5-6-0-(1-メチルエチリデン)-レ-アスコルビン酸(化合物44)

計算値：C, 42.5; H, 5.2

実測値：C, 42.7; H, 5.4

測定：pKa = 10.4

マス・スペクトル・ピーク：368, 353

赤外線スペクトル： ν 1700, 1770, 3010, 3300 cm^{-1}

2,3-ジ-0-0-オクタデシル-5-6-0-(1-メチルエチリデン)-レ-アスコルビン酸(化合物45)

測定：測定できる基無し

マス・スペクトル： M^+ 721

2,3-ビス-0-(4-シアノブチル)-5-6-0-(1-メチルエチリデン)-レ-アスコルビン酸(化合物46)

測定：測定できる基無し

赤外線スペクトル： ν 1690, 1750, 2260, 3000 cm^{-1}

2,3-ビス-0-(4-フルオロベンジル)-5-6-0-(1-メチルエチリデン)-レ-アスコルビン酸(化合物47)

赤外線スペクトル： ν 1690, 1765, 2905, 2940, 3005, 3065 cm^{-1}

測定：測定できる基無し

マス・スペクトル・ピーク：432, 214

3-0-(4-ニトロベンジル)-5-6-0-(1-メチルエチリデン)-レ-アスコルビン酸(化合物48)

測定：pKa = 10.10

マス・スペクトル・ピーク: 331, 336

赤外線スペクトル: ν 1700, 1770, 3360,
3420cm⁻¹

3-O-(3-フェノキシプロピル)-56-O-
(1-メチルエチリデン)-レーアスコルビン酸(化合物51)

計算値: C, 61.7; H, 6.3

実測値: C, 59.9; H, 5.7

赤外線スペクトル: ν 1700, 1780, 3380,
3420cm⁻¹

滴定: pK_a = 1.07

マス・スペクトル・ピーク: 350, 335

3-O-オクタデシル-56-O-(1-
クロロメチルエチリデン)-レーアスコルビン酸
(化合物50)

計算値: C, 64.5; H, 9.4; O, 19.1; C₁₈, 2.1

実測値: C, 64.5; H, 9.5; O, 19.0; C₁₈, 2.3

滴定: pK_a = 9.0

マス・スペクトル・ピーク: 502, 453

赤外線スペクトル: ν 1705, 1775, 2860,

2940, 3040cm⁻¹

3-O-ベンタデシル-56-O-(1-
メチルエチリデン)-レーアスコルビン酸(化合物51)

赤外線スペクトル: ν 1710, 1780, 2870,
2940cm⁻¹

滴定: pK_a = 1.09

マス・スペクトル・ピーク: 426, 411

23-シ-0-ベンタデシル-56-O-
(1-メチルエチリデン)-レーアスコルビン酸
(化合物52)

滴定: 滴定する基無し

赤外線スペクトル: ν 1690, 1770, 2885,
2940cm⁻¹

マス・スペクトル・ピーク: 636, 621

3-O-(3-フルオロベンジル)-56-O-
(1-メチルエチリデン)-レーアスコルビン酸
(化合物53)

計算値: C, 59.3; H, 5.3; F, 5.9

実測値: C, 59.1; H, 5.1; F, 5.6

3340cm⁻¹

滴定: pK_a = 1.079

マス・スペクトル: M⁺ 387

3-O-(4-シアノブチル)-56-O-(1-
メチルエチリデン)-レーアスコルビン酸(化合物54)

滴定: pK_a = 1.040

赤外線スペクトル: ν 1700, 1765, 3000,
3910, 3000cm⁻¹

3515cm⁻¹

マス・スペクトル・ピーク: 297, 282

3-O-メチル-56-O-(1-メチルエチ-
リデン)-レーアスコルビン酸(化合物55)

赤外線スペクトル: ν 1700, 1770cm⁻¹

¹H-NMR: δ 1.3-1.4 (2-重線, 6H), 3.7-4.5 (多重線, 7H)

3-O-ブチル-56-O-(1-メチル-
エチリデン)-レーアスコルビン酸(化合物56)

赤外線スペクトル: ν 1700, 1770cm⁻¹

¹H-NMR: δ 0.82 (三重線, 3H), 1.3-1.5 (多

赤外線スペクトル: ν 1705, 1760, 3320cm⁻¹
マス・スペクトル・ピーク: 324, 309
23-ビス-0-(4-シアノベンジル)-5-
6-O-(1-メチルエチリデン)-レーアスコ

ルビン酸(化合物57)

マス・スペクトル・ピーク: 446, 431

滴定: 滴定する基無し

赤外線スペクトル: ν 1690, 1780, 2250,
2910, 3000cm⁻¹

23-ビス-0-(2-メチルベンジル)-5-
6-O-(1-メチルエチリデン)-レーアスコ

ルビン酸(化合物58)

赤外線スペクトル: ν 1705, 1780, 2950,
3020cm⁻¹

滴定: 滴定する基無し

マス・スペクトル・ピーク: 424, 409

3-O-(1-ヒドロキシウンデシル)-5-
6-O-(1-メチルエチリデン)-レーアスコ

ルビン酸(化合物59)

赤外線スペクトル: ν 1710, 1780, 2920

-L-アスコルビン酸(化合物63)の調製

3-O-0-ヘキサデシル-L-アスコルビン酸(0.93ミリ)を無水DMP(2.5g)に溶解した。この溶液を、避光瓶、電動用の攪拌および攪拌用漏斗を装備した50ml容の3月付丸底フラスコに入れたNaH(24.5ミリモル)の無水DMP(1.0g)懸濁液に、常温で窒素ガス気中ゆっくりと加えた。反応液を25分間(H₂の発生が止まるまで)攪拌すると、3-O-0-ヘキサデシル-L-アスコルビン酸の(2位のヒドロキシの)ナトリウム塩が生成した。塩化ベンジル(0.295g)の無水DMP(2g)溶液を加え、常温で約50分間攪拌した。反応温度を90°Cまで上げ、更に50分間攪拌した。反応液を冷却し、塩化ナトリウム飽和水溶液(食塩水)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を食塩水で洗浄して乾燥した。乾燥した抽出物を木炭で脱色し、沪過して、揮発性成分を真空除去した。得られた黄色のシロップを、溶媒として酢酸エチル-トルエン(1:9)を用いたシリカゲル60のクロ

3-O-0-ヘキサデシル-L-アスコルビン酸(化合物60)

赤外線スペクトル: ν1770, 1770cm⁻¹

¹H-NMR: δ0.6(2-重線, 6H), 1.3-1.6(多重線, 12H), 4.65-4.7(二重線, 1H)

3-O-0-デシル-L-アスコルビン酸(化合物61)

マス・スペクトル・ピーク: 356, 345

赤外線スペクトル: ν1700, 1770cm⁻¹

¹H-NMR: δ0.5(2-重線, 6H), 1.3-1.7(多重線, 20H), 4.65-4.7(二重線, 1H)

3-O-(2-ノトキシエチル)-L-アスコルビン酸(化合物62)

赤外線スペクトル: ν1700, 1770cm⁻¹

¹H-NMR: δ1.3-1.4(2-重線, 6H), 5.38(一重線, 3H), 3.6-4.72(多重線, 8H)

実験例2

2-O-ベンジル-3-O-0-ヘキサデシル

マトグラフィーにかけた。TLCで所望の生成物を含有することを確認した分画を合し、溶媒を除去すると、精製した2-O-ベンジル-3-O-0-0-ヘキサデシル-L-アスコルビン酸を含む黄色のろう状固体(6.94g)を得た。収率: 6.2%。

計算値: C, 7.099; H, 9.45

実測値: C, 7.105; H, 9.63

¹H-NMR: δ7.35(一重線, 5H), 5.1(一重線, 2H)

マス・スペクトル・ピーク: 490(M⁺), 459, 398, 338, 295, 177, 116, 91

赤外線スペクトル: ν1761, 1672cm⁻¹

腫瘍は(成長過程の一端として)血管の形成を促進させ、その組織により、充分な血液供給系を形成することができるが、前述した如く、本発明化合物は、血管の形成が行なわれる際に血管形成因子の作用を阻害する。生体内系におけるこの血管形成因子阻害作用を表わす1つの方針は次の試験方法によるものである。

脈管形成因子を含むライソゾーム-ミトコンドリアのペレットを、3683モリス肝癌(Morris hepatoma)から調製する。このペレットを1.5%フィコル(ficoll)(7~8ml)で希釈した。この希釈に応じて、ライソゾーム-ミトコンドリアペレットの注射による歯色の様態に対して8~10本の屈曲血管(serpentine vessels)が生成するようになる。この歯の希釈は、ライソゾーム-ミトコンドリア調製液当りの脈管形成因子の濃度を、誘起される屈曲血管の数が8~10本の範囲内になるように高底させて調整する。

次に、体重2.0~2.2gの1/5 SPF/ND4系雌性マウスの各々の左側を剃毛し、5匹づつの3群に分ける。第1群には、1.5%フィコルで希釈したライソゾーム-ミトコンドリア調製液(0.20cc)を皮下に皮下注射した。その後、第1群のマウス各々に、被検化合物を標準溶媒に溶解または懸濁した液(0.5cc)を腹腔内投与する。この量、最初の投与濃度は通常300mg/kgとする。この濃度で毒性が現われる場合は、全てのマウスが生

と同様の用法による用法まで2回実験を行なう。第2回のマウスには、フィコムで飼育したライソーム-ミトコンドリア懸濁液(0.2cc)を体側に皮下注射し、脛部(0.5cc)のみを腹腔内投与する。マウスをより時間後に刺殺し、マウスを各々剥毛した方を上にして解剖台の上に横向きに置く。マウスの皮膚を横臍(1cm)から背中にかけて直一文字に切り、前肢の後側から両側に背中にかけて切る。皮膚を背に沿って切り、およそノットンチの切片ができるようとする。この皮膚を鉗子と小刀を用いて結合組織から注意深く切り離す。この皮膚切片を裏返しに置くと、皮膚に接したライソーム-ミトコンドリア注入部分が露出する。この皮膚切片を柔やかに平にし、両側用解剖鏡を用いてライソーム-ミトコンドリア注入部分の回りの屈曲血管を観察し、その数を計測する。屈曲血管の数を観察するときは、顕微鏡の倍率を全て同じにする(1×)。各々の群の屈曲血管の数の平均を算出する。そして、下式から阻害率(%)を計算する。

$$\text{阻害率}(\%) = \left(1 - \frac{\text{v} \times \text{外輪群}}{\text{v} \times \text{基準集団群}} \right) \times 100$$

[式中、vとは屈曲血管の平均数を表わす]

下記の第1表、第2表、第3表に試験結果を示す。

第1表は(1)式においてR'またはR'が共にHである化合物に関し、第2表はR'またはR'でノーノルエチリデン基を形成する化合物に関し、第3表はR'またはR'がベンシリデン基その他の基を表わす化合物に関する。

本発明化合物の1つである3-(O-ノーノクタデシル)-5-6-O-(ノーノルエチリデン)-1-L-アスコルビン酸の、腫瘍による脈管形成を阻害する活性について個々の用量を用いて試験した。その試験結果を第4表に示す。

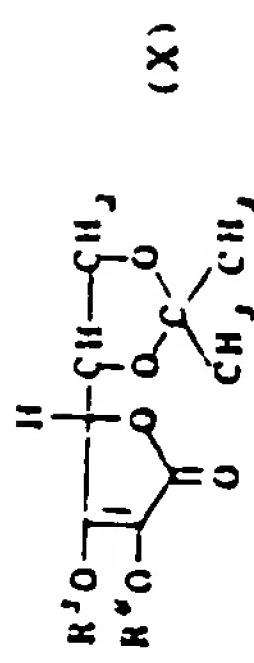
(以下余白)



試 / 表

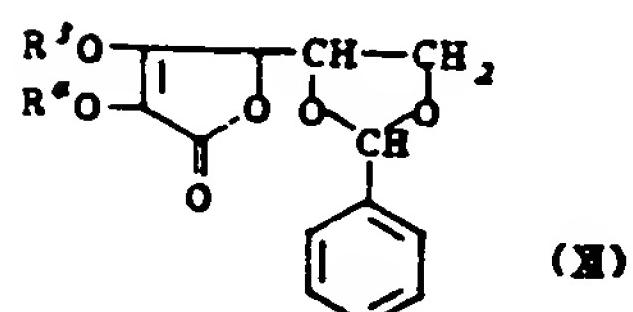
化合物番号	R'	平均屈曲数(%)	投与量(mg/kg)
2	2,6-ジクロロベンジル	H	5.6 150-300
5	2-メチル	H	5.9 2.5-300
6	2-ブロモベンジル	H	7.4 300
7	3-フルオロベンジル	H	5.2 2.5
8	10-カルボキシ-9-ヘンツル	H	4.1 2.5
9	9-ヘンツル	H	5.0 300
10	9-ベンゾテトラヒドロ	H	3.6 2.5-300
11	2-ブロモエチル	H	3.6 300
12	3-フェニキシプロピル	H	6.8 300
13	2-フタルイドエチル	H	5.5 300
14	2-ヘキサデシル	H	3.1 2.5
15	2-ヘキサデシル	H	1.3 2.5-150
17	2-オクタデシル	H	6.2 2.5-300
18	2-オクタデシル	H	5.2 2.5
21	3-クロロベンジル	H	4.1 2.5
22	4-クロロベンジル	H	3.6 2.5-300
23	3-トリフルオロメチルベンジル	H	5.3 2.5
24	3-メチルベンジル	H	5.4 2.5
25	2-クロロベンジル	H	4.7 2.5-300
30	2-クロロベンジル	H	5.5 2.5

卷二



化粧品番号	R ¹	R ²	平均屈折率 (%)	屈折率範囲 (% / 10)
36	II	H	44.8	10
39	■-オーバル 2-エンドリルC-2	H	36-36.2	25-300
41	エトキシカルボニル 2-ブロモエチル	H	30	120
42	エトキシカルボニル アルコールニトリル	H	12	10
44	2-ブロモエチル アルコールトリエチル	H	7.1	240
45	■-オーバル アルコールトリエチル	H	18-18.5	25
46	アルコールアミド-4-	H	47-47.2	25-150
47	アルコールアミド-4- アルコノベロオキシル-4-	H	45	32.5
48	アルコノベロオキシル-4- アルコノベロオキシル-4-	H	42-42.5	150
49	アルコノベロオキシル-4- アルコノベロオキシル-4-	H	36	150
51	■-オーバル アルコノベロオキシル-4-	H	15-15.5	25-30
52	■-オーバル アルコノベロオキシル-4-	H	15-15.5	25-30
53	■-オーバル アルコノベロオキシル-4-	H	37-37.2	25
54	■-オーバル アルコノベロオキシル-4-	H	36-36.2	25
56	■-オーバル アルコノベロオキシル-4-	H	6.9	150
57	■-オーバル アルコノベロオキシル-4-	H	37.5-37.8	25-30
58	■-オーバル	H	1.5	10
59	■-オーバル アルコノベロオキシル-4-	H	6.0	10
60	■-オーバル アルコノベロオキシル-4-	H	4.1	10
61	■-オーバル アルコノベロオキシル-4-	H	4.5	10
62	2-エンドリル アルコノベロオキシル-4-	H	25-26.1	10-240

第 3 頁



<u>R^j</u>	<u>R^k</u>	<u>用率(%)</u>
2-ブチル	H	60
2-メトキシエチル	H	31

每 / 50 吨 / kg 腹腔内投与

第 4 表

3-0-0-オクタデシル-56-0-(/-
ナルエチリデン)-L-アスコルビン酸の製法

輻腔內投与量 (mg/kg)	阻害率(%)
240	71.78 = 74.5
120	66.75, 75.71 = 72.5
60	72.50 = 62.5
30	58.38 = 48
15	45.17 = 32

更に、本発明化合物は転移が生じる際の脈管形成阻害剤としても効果があることを見い出した。この阻害活性は、肺転移が起こり易く化学療法剤にはあまり反応しないマジソン肺(M109)癌(Madison lung (M109) carcinoma)を用いた人工転移モデルで觀察された。この試験は以下のようにして行なう。

マジソン藤坂移転店

マジソン筋(M/09) 痘は、国質遺伝子の RA LB/C マウスにおいて移植可能な系として、保持される。この腫瘍系はメイソン・リサーチ・インスティチュート (Mason Research Institute, Worcester, Mass.) の腫瘍バンクから入手した。

腫瘍細胞の研究に際しては、皮下で生育した腫瘍を無菌的に扱い、はさみで少片に切り取み、器やかに実験でトリプシン処理すると、均一な細胞懸濁液が得られる。これを RPMI-1640 培地 (G.A. Bioproducts, Walkersville, MD) に接着する。成熟した M/09 細胞はトリパン・ブルー排泄法 (Trypan blue exclusion) により確定し

毎日の用量は血球計 (hemocytometer) により決定する。細胞の数は培地 1 mlあたり癌細胞数 $\times 10^6$ 個に換算する。M/09細胞は正常な雄性 BALB/C マウスに静脈注射する。細胞量はマウス / 因子より $0.2 \text{ ml} (2 \times 10^6 \text{ 個の細胞})$ である。腫瘍細胞を接種する 2 日前に任意に 10 匹のマウスに被検薬剤を腹腔内投与する。対照群には酸素液 (0.5 ml) を筋注射した。1 日の死亡数を記録し、各々の群について平均生存期間を算定する。3-O-α-オクタデシル-レーアスコルビン酸に関する試験結果を第 5 表に示す。陽性対照 (positive control) としてはサイトキサン (Cytosine) を用いた。表中、第 1 カラムは処理薬剤を、第 2 より第 3 カラムは 30 日または 42 日目の肺当たりの病変の数 (± 標準差) を示す。

(以下余白)

43 号 11月 58-131978 (19)

第 5 表 肺当たりの病変数

處理薬剤	肺当たりの病変数 (平均士標準偏差)	
	30 日目	42 日目
エマルホア (Emulphor) (対照)	158 ± 46	206 ± 18
サイトキサン (30 mg/kg)*	24 ± 1.5	---
3-O-α-オクタデシル-レーアスコルビン酸 (35 mg/kg)	1.8 ± 1.2	186 ± 1.3
3-O-α-オクタデシル-レーアスコルビン酸 (35 mg/kg) + サイトキサン (30 mg/kg)	1.6 ± 0.6	毒性

* サイトキサンは 12 日目から 4 日毎に腹腔内投与した。

上記の実験における統計的成長率と数は通常以下の如くであった。もっと速く発達する肺の病変について更に試験するには、新しい移植可能系を用いた。第 6 表にこの実験の結果を示すが、ここでは対照としてアスコルビン酸を用いた。

第 6 表

處理薬剤**	肺当たりの病変数 (平均士標準偏差)
	16 日目
エマルホア (対照)	69.8 ± 10.4
アスコルビン酸 (100 mg/kg)	33.8 ± 9.6
3-O-α-オクタデシル-レーアスコルビン酸 (30 mg/kg)	10.7 ± 3.4
3-O-α-オクタデシル-レーアスコルビン酸 (100 mg/kg)	1.30 ± 0.1

** 薬剤は全て 0 日目から毎日投与した。

本発明で有用な化合物は、比較的無毒性で、マウスにおける LD₅₀ は 400 または 1000 mg/kg 以上である。

脈管形成または血管新生に関する 2 番目の実験は、分化した腫瘍が非分化（血管新生化）するのに要する時間に基づくものである。炎症応答は腫瘍の成長を促進し、遅延期 (lag phase) を経じさせる。この試験においては、ラットの背中の剃毛

部分に、被検薬剤を (ICFA 投与の 30 分前に) ICFA (incomplete Freund's adjuvant) とインディア (India)・インクと共に皮内注射して、注射部位をはつきりさせる。被検薬剤を投与しその 30 分後に ICFA を投与するのを 1 日 2 回、3 日間行なつたのち、はつきりした注射部位の外周に腫瘍を移植する。適に一度の割で 4 週間、動物の体重と腫瘍の大きさ（長さ ± 幅 / 2）を測る。非分化の腫瘍としてモリス肝癌 (5 / 23D) を用いた。

上記の実験方法によれば、3-O-α-オクタデシル-レーアスコルビン酸 (10 ~ 300 mg) を 1 日に 1 回または 2 回経口的に投与すると、非分化の腫瘍の成長を抑制するか、その誘導を 4 ~ 7 日まで遅らせた。ICFA (0.5 cc) もそれぞれのラットに 1 日 1 回か 2 回皮下投与した。

3 番目の実験は、上記(1)式の化合物の脈管形成阻害剤としての活性を示すためのものである。この試験方法とは、コラーゲン関節炎測定法であり以下のようにして行なう。

タイプ I のコラーゲンをストラヴィツチとニニ

= (Streicher and Mami) [Biochemistry, 10, 3905 (1971)] の方法で牛の脚筋軟骨から単離する。このコラーゲンを 0.1 M 酢酸に溶解し -20°C で保存した。タイプ I のコラーゲン濃度を 2 mg/ml の濃度まで希釈し、等量の不完全なフロイントのアジュバント (ICFA) で完全に乳化する。コラーゲン (約 0.5 mg) を含む乳頭皮を 6 匹の生まれつきのルイス雄性ラット (Charles River Breeders, 170-200 g) の、背中のいろいろな場所に、皮内注射する。炎症反応を評価するための試験期間中 / 週間に 3 回それぞれのラットの後肢容量を測定して記録する。動物には被検薬剤を、1 週間に 5 日間 (月曜日から金曜日まで) 強制的経口投与で、カルボキシメチルセルローズに懸濁して与える。本試験の終わり (28 または 30 日目) に、動物の血液を心臓穿刺により抜き取り、血清中の抗タイプ I のコラーゲン抗体の濃度を、スマス \times スマス \times 極端濃度を、タイプ I のコラーゲンを変化させるグルタルアルデヒド処理羊赤血球 [Avrameas et al., Immunochimistry, 6, 67 (1969).

Andriopoulos et al., Arch Biochem., 179, 613 (1976)] を用いた受動的血球凝集反応法により測定する。タイプ I のコラーゲンに対する細胞反応または遷延型過敏反応はラジオメトリック・イヤー・インダクタス・アッセイ (radioimmune index assay) [Gesslal, Immunology, 33, 561, (1977)] により測定する。実験において、タイプ I コラーゲンによる免疫のために起こる骨損傷および鎮痛効果は、それぞれの 2 から 2 ~ 3 匹選んで後肢のラジオグラフを測定して決定する。陰性対照 (negative control) として何匹かのラットには ICFA だけを注射した。

上記の方法に従つて行なつたある実験においては、3-0- α -オクタデシル- ω 6-0-(ノーメチルエチリデン)-レーアスコルビン酸および 3-0- α -オクタデシル-レーアスコルビン酸を被検薬剤とし、経口的に用量 50 mg/kg を投与した。前者の化合物はタイプ I のコラーゲンの注射により誘起される後肢の肥大を約 50% 抑制し、後者の化合物は後肢容量を ICFA 処理ラット

(陰性対照) の場合に比して実質的に変わることになかつた。3-0- α -オクタデシル-レーアスコルビン酸を用量 50 mg/kg で用いた別の実験では、後肢容量は、タイプ I のコラーゲンで免疫してあるが被検薬剤では処理していないラット (陽性対照) に比して、90 ~ 100% 低くなつた。3-0- α -オクタデシル- ω 6-0-(ノーメチルエチリデン)-レーアスコルビン酸と同じ用量で用いると、後肢容量は陰性対照と差異がなかつた。

3-0- α -オクタデシル-レーアスコルビン酸をもつと低用量で用いた場合、1.25 mg/kg では後肢容量を約 25% 減少させ、1.75 mg/kg では後肢容量は対照と差異がなかつた。

2,3-ビス-0-(α -オクタデシル)-レーアスコルビン酸を用量 1.25 および 2.5 mg/kg で用いても後肢容量を軽減させる (33 ~ 67%)。3-0-(α -トリフルオロメチルベンジル)-レーアスコルビン酸を 2.5 mg/kg で用いても、後肢容量は ICFA 対照の場合と実質的に同じであつ

た。

次に掲げる化合物は、用量 1.5 mg/kg を経口投与したときタイプ I のコラーゲン注射により誘起される後肢肥大を実質的に軽減させた。3-0- α -ヘプタデシル-レーアスコルビン酸、2,3-0-ビス(α -シアノベンジル)- ω 6-(ノーメチルエチリデン)-レーアスコルビン酸、3-0-(α -シアノブチル)- ω 6-(ノーメチルエチリデン)-レーアスコルビン酸および ω 6-0-(α -デシルエチリデン)-レーアスコルビン酸。

本発明化合物を尿管形成阻害剤として利用する際には、非経口的にも経口的にも投与してよいが経口投与が好ましい。経口用剤としては、(1)式の化合物の適量を 1 回以上の汎用される医薬上許容される賦形剤、例えばデンブンなどと混台し、1 カプセル中に 1 用量またはその数分の 1 を含むようにゼラチンカプセルに入れておく。または、薬物、デンブン、消泡剤およびその他の所望に応じた医薬上許容される賦形剤の混合物を、活性成

分をそれぞれ1/100~1/300等含むように被剤に打綴する。被剤には、1用意より少量か数分の1量を用いる場合は、刺繡をつけるとよい。非吸口投与用には、薬物を膠原または繊維板として支与する。どの投与形態をとるにしても、各々の薬物単位用量は、誤嚥形成を阻害するのに有効なだけの量の上記(1)式の化合物を含むようにする。哺乳動物における1日の薬用量は、哺乳動物の体重当たり10~100mg/kgの範囲内とする。

特許出願人 イーライ・リリー・アンド・カンパニー

代理人 弁理士 岩崎 光^亮

第1頁の続き

Int. Cl. ³	識別記号	庁内整理番号
(C 07 D 407/04 307/00 317/00)	7043-4C 7432-4C	—
(C 07 D 405/12 307/00 209/00)	7043-4C 6807-4C	—
(C 07 D 405/14 307/00 317/00 209/00)	7043-4C 7432-4C 6807-4C	—

②発明者 ラツセル・エル・バートン
アメリカ合衆国インディアナ州
インディアナポリス・ペルーガ
・レイン・アブト1-B3475番地

③発明者 ジエス・アール・ビューリー³
アメリカ合衆国インディアナ州
インディアナポリス・ホイト・
アベニュー4306番地

④発明者 ステファン・エル・ブリッグス
アメリカ合衆国インディアナ州
クレイトン・ルーラル・ルート
#1 ポツクス483

⑤発明者 ジョセフ・ダブリュ・バートン
アメリカ合衆国インディアナ州
グリーンフィールド・アール・
アール#4 ポツクス360